

بررسی اثر تزریق کافئین در حین پنجره خواب متناقض بر حافظه در موش های صحرایی

ابراهیم نبئی^{۱*}، فرشته معتمدی^۲، سید محمد علی شریعت زاده^۳، معصومه نبئی^۴

^۱گروه فیزیولوژی- اداره آموزش پرورش شازند، شازند، ایران، ^۲مرکز تحقیقات علوم اعصاب-دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران، تهران، ایران، ^۳گروه زیست شناسی- دانشگاه اراک، اراک، ایران.

تاریخ دریافت: ۸۸/۸/۷ اصلاح نهایی: ۸۹/۱/۲۴ تاریخ پذیرش: ۸۹/۱۱/۱۴

چکیده:

زمینه و هدف: برخی محققین عقیده دارند که پس از یادگیری برخی اعمال، میزان خواب REM در دوره هایی خاص افزایش می یابد و در طی برخی از این دوره ها پردازش و تثبیت حافظه صورت می گیرد. این دوره های خاص به عنوان پنجره های خواب متناقض مطرح گردیده اند. این پژوهش با هدف بررسی نقش آگونیست ها و آنتاگونیست های آدنوزینی و استیل کولینی در پنجره های خواب متناقض و تاثیر آن ها بر حافظه انجام شد. **روش بررسی:** در این مطالعه تجربی موش های صحرایی نر تحت آموزش فعال دو طرفه یک جلسه ۱۰۰ تریالی قرار گرفتند. آن دسته از حیواناتی که به مرز ۷۰٪ یادگیری رسیدند به ۶ گروه دارویی و ۲ گروه دارو-محرومیت تقسیم شدند. در بخش دارویی به ترتیب به هر یک از گروه ها سالین، کافئین (۲۵ mg/kg)، آدنوزین (۷ mg/kg)، آدنوزین (۵۰ mg/kg)، فیزوستیگمین (۰/۱ mg/kg) و اسکوپولامین (۵ mg/kg) به صورت درون صفاقی تزریق گردید. در بخش دارو-محرومیت حیوانات گروه اول در دوره ۴-۱ ساعت پس از یادگیری از خواب REM محروم شدند و به حیوانات گروه دوم علاوه بر محرومیت، کافئین (۲۵ mg/kg) تزریق گردید. میزان حافظه در تمام گروه ها یک هفته بعد مورد آزمایش قرار گرفت. **یافته ها:** تزریق کافئین باعث تقویت حافظه گردید ($P < 0/05$). حیوانات محروم در ۴-۱ ساعت پس از یادگیری اختلال در حافظه را نشان دادند ($P < 0/05$) و کافئین اختلال ایجاد شده در حافظه توسط محرومیت از خواب REM را پوشانید.

نتیجه گیری: تزریق کافئین در حین پنجره خواب متناقض علاوه بر تقویت حافظه، اثرات اختلالی محرومیت از خواب REM بر حافظه را می پوشاند. کافئین با اثرات جامع خود بر سیستم های درگیر در پردازش حافظه موجب تقویت حافظه می شود و نمی توان پردازش حافظه را به یک سیستم نوروترانسمیتری تنها نسبت داد.

واژه های کلیدی: آدنوزین، پنجره های خواب متناقض، حافظه، کافئین، محرومیت از خواب، موش صحرایی.

مقدمه:

مطرح گردیده اند. یافتن نوع نوروترانسمیتر فعال در طی این دوره ها می تواند محققین را در شناخت و معرفی داروهایی جهت تقویت حافظه به افراد نیازمند یاری نماید. آگونیست ها و آنتاگونیست های آدنوزینی و استیل کولینی به عنوان نوروترانسمیترهای موثر مطرح گردیده اند. برخی محققین به بررسی نقش این آگونیست ها و آنتاگونیست ها در یادگیری و حافظه در رفتارهایی چون ماز آبی (۱،۲) احتراز غیر فعال (۳)، و پاسخ های احترازی فعال (۴)

برخی محققین عقیده دارند که به دلیل افزایش فعالیت مغز در حین خواب REM (Rapid eye movement)، این بخش از خواب می تواند در تبدیل حافظه کوتاه مدت به حافظه بلند مدت نقش داشته باشد. در این ارتباط نشان داده شده است که پس از یادگیری اعمالی خاص، خواب REM افزایش یافته و محرومیت اعمال شده در برخی از این دوره ها باعث اختلال در حافظه می شود، این دوره ها تحت عنوان پنجره خواب متناقض

*نویسنده مسئول: اراک-شازند- اداره آموزش و پرورش شازند- تلفن: ۰۹۱۸۳۶۰۶۷۰۵، E-mail: e_nabae@yahoo.com

روش بررسی:

در این مطالعه تجربی موش های صحرایی نر نژاد NMRI (۲۵۰-۳۵۰ gr) تهیه شده از انستیتو رازی کرج با رعایت موازین اخلاقی مورد استفاده قرار گرفتند. حیوانات بین ساعت ۸ تا ۱۲ صبح تحت آموزش یک جلسه ۱۰۰ تریالی احتراز فعال دو طرفه Suttle box قرار گرفتند و ۲۰ تریال آخر مبنایی برای یادگیری در نظر گرفته شد و آن گروه از حیواناتی که به مرز ۷۰ درصد یادگیری رسیدند (۱۴ پاسخ مثبت از ۲۰ تریال آخر)، مورد تزریق داروهای ذیل و یا جهت اعمال محرومیت از خواب REM مورد استفاده قرار گرفتند (تمامی آزمایش ها در گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی دانشگاه شهید بهشتی انجام شد).

آموزش موش ها توسط دستگاه Shuttle box و به وسیله مدل یادگیری اجتنابی دو طرفه فعال (Two way active avoidance) انجام گردید.

پس از آموزش رت هایی که به مرز ۷۰ درصد یادگیری رسیدند به ۸ گروه تقسیم شدند: در بخش دارویی ۶ گروه بلافاصله (در دوره ۴-۱ ساعت پس از یادگیری) مورد تزریق یکی از داروهای زیر قرار گرفتند. ۱- تزریق سالین استریل ۰/۹ درصد قرار گرفتند (گروه شاهد). ۲- تزریق کافئین (۲۵ mg/kg) قرار گرفتند. ۳- تزریق آدنوزین (۵۰ mg/kg) قرار گرفتند. ۴- تزریق آدنوزین (۷ mg/kg) قرار گرفتند. ۵- تزریق فیزوستیگمین (۰/۱ mg/kg) Physostigmin قرار گرفتند. ۶- تزریق اسکوپولامین (۵ mg/kg) Scopolamin قرار گرفتند.

بخش دارو- رفتار: در این بخش از مطالعه حیواناتی که به مرز ۷۰ درصد یادگیری رسیدند به دو گروه تقسیم شدند. در یک گروه ۱۲ حیوان بلافاصله به درون دستگاه سکو جهت اعمال محرومیت از خواب REM در دوره ۴-۱ ساعت پس از یادگیری منتقل می شدند. ۸ حیوان دیگر نیز پس از یادگیری علاوه بر تزریق کافئین (۲۵ mg/kg)، در دوره ۴-۱ ساعت پس

پرداخته اند. که در بین داده های محققین مختلف، تفاوت های زیادی مشاهده می شود. برخی محققین نیز به بررسی نقش آگونیست ها و آنتاگونیست های آدنوزینی در خواب پرداخته اند (۵-۱۴) که بین این محققین نیز اختلاف نظرهای فروانی به چشم می خورد.

با اینکه تعدادی از مطالعات اثرات مثبت کافئین (آنتاگونیست آدنوزین) بر حافظه در انسان و حیوانات را گزارش می کنند (۱۵-۱۷)، برخی دیگر از مطالعات عدم تاثیر کافئین بر حافظه را گزارش نموده اند (۱۸) و یا حتی برخی محققین اثرات تخریبی کافئین بر حافظه را گزارش نموده اند (۱۹-۲۱).

تحقیقات قبلی ما نشان داد که در دوره ۴-۱ ساعت پس از یادگیری یک جلسه ۱۰۰ تریالی احتراز فعال دو طرفه shuttle box میزان خواب REM افزایش می یابد و اعمال محرومیت از خواب REM در این دوره باعث تخریب به خاطر آوری می گردد (پنجره خواب متناقض) (۲۲).

با وجود داده های فوق در زمینه نوع نوروترانسمیتر موثر در ارتباط با خواب و حافظه و طبیعت نوروشیمیایی پنجره های خواب متناقض شناخته شده نیست. کافئین یک گرانترین متیله شده (۱،۳،۷) متیل گزانتین) است که اثرات خود را در بدن از طریق تحریک سیستم اعصاب و دستگاه قلبی-عروقی بر جای می گذارد. این ترکیب در کبد به سرعت متابولیزه شده و از راه ادرار دفع می شود و می تواند به سرعت در تمام بافت ها پخش و سریعاً از طریق انتشار ساده به مغز منتقل شود. با توجه به اثرات مثبت و همه جانبه کافئین و افزایش آگاهی ذهنی و کاهش خواب آلودگی و خستگی و افزایش سرعت و عمق تنفس و همچنین نتایج متفاوت آن بر حافظه بر آن شدیم که اثر تزریق آگونیست ها و آنتاگونیست های آدنوزینی و استیل کولینی در حین پنجره های خواب متناقض و تاثیر آن بر حافظه را بررسی نماییم.

همه موارد تست تشخیص نرمال بودن متغیرها (Kolmogorov-Smirnov) انجام شد.

یافته ها:

بخش دارویی: نتایج این بخش از پژوهش نشان داد که تزریق کافئین (۲۵ mg/kg) افزایش معنی داری ($P < ۰/۰۵$) را در حافظه نسبت به گروه شاهد باعث می شود و تزریق سایر داروها یعنی آدنوزین (۵۰ mg/kg و ۷)، فیزوستیگمین (۰/۱ mg/kg)، اسکوپولامین (۵ mg/kg) نسبت به گروه شاهد تفاوت معنی داری را نشان نداد (نمودار شماره ۱).

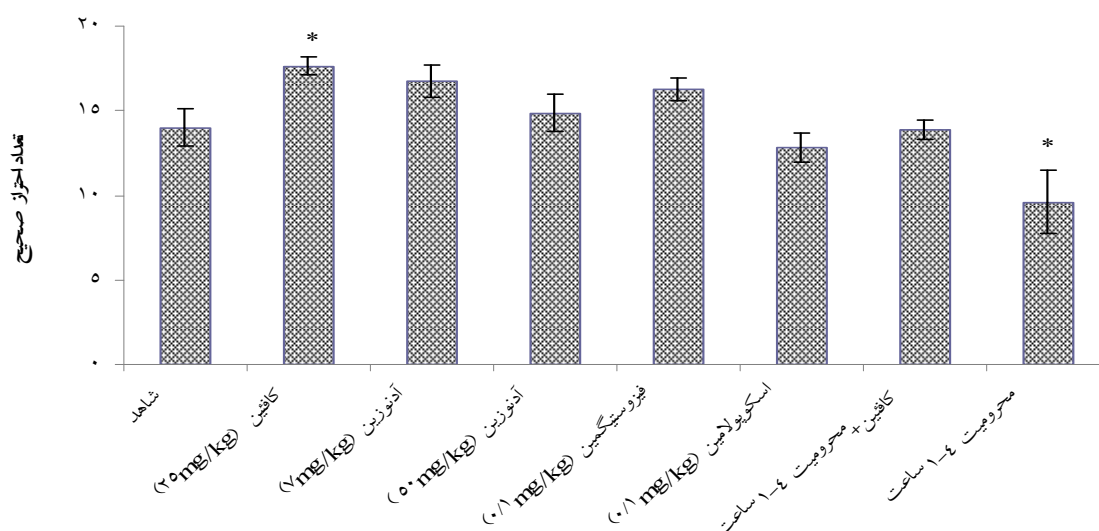
بخش دارو- محرومیت: میزان حافظه در گروه محرومیت ۴-۱ ساعت پس از یساده گیری کاهش معنی داری ($P < ۰/۰۵$) را نسبت به گروه شاهد نشان می دهد. همچنین تزریق توام کافئین و اعمال محرومیت در ۴-۱ ساعت پس از یساده گیری، تفاوت معنی داری را در حافظه در مقایسه با گروه شاهد نشان نمی دهد (نمودار شماره ۱).

از یادگیری از خواب REM محروم شدند.

جهت اعمال محرومیت از خواب REM از ساختمان سکویی با ابعاد ۳۰×۳۰×۳۰ cm استفاده می شد که در وسط آن میله ای با ارتفاع ۱۰ cm و با صفحه ای به قطر ۸/۵ cm وجود داشت. حیوان مورد نظر بر روی صفحه درون سکو قرار می گرفت، این وضعیت به حیوان اجازه خواب NREM و بیداری را می دهد، ولی از آنجایی که شروع خواب REM با شل شدن عضلات محوری و گردن همراه است، پوزه حیوان با آب تماس پیدا کرده و باعث بیدار شدن آن می شد.

پس از گذشت یک هفته و در همان محدوده زمانی آموزش جهت تست حافظه ۲۰ تریال کار احتراز فعال دوطرفه (Shuttle box) انجام پذیرفت و تعداد پاسخ مثبت حیوان به عنوان حافظه جهت آنالیز آماری استفاده گردید.

جهت مقایسه اثر محرومیت و داروهای مختلف استفاده شده بر حافظه و مقایسه آن ها با گروه شاهد از آنالیز واریانس یک طرفه و تست Tukey استفاده شد. در



نمودار شماره ۱: اثر تزریق داروهای آدنوزینی، داروهای کولینرژیک و اعمال محرومیت در ۴-۱ ساعت پس از یادگیری بر حافظه

* $P < ۰/۰۵$ نسبت به گروه شاهد.

بحث:

تزریق کافئین در پنجره خواب متناقض موجب تقویت معنی دار حافظه گردید و اثرات محرومیت از خواب REM را پوشانید. زرین دست، شفقی و همکاران اثرات تقویتی کافئین را در موش مشاهده نمودند (۳) و همچنین Reidel و همکاران در یک مطالعه انسانی مشاهده نمودند که مصرف روزانه کافئین می تواند اثرات اختلالی اسکوپولامین بر حافظه را بپوشاند (۱۷). اثر تقویتی کافئین بر حافظه در مطالعات دیگری نیز تایید شده است (۱۷-۱۵، ۲۳، ۲۴).

Miriam و همکاران (۲۵) و Molinengo و همکاران (۲۱، ۲۰) مشاهده نمودند که تزریق کافئین قبل از آموزش موجب تخریب به خاطر آوری می گردد. این محققین بر خلاف مطالعه حاضر کافئین را قبل از آموزش تزریق نموده و همچنین اعمال به کار رفته توسط این محققین و Fisher و همکاران (۱۹) جزء اعمال بدون آمادگی بوده و مرتبط با خواب REM نمی باشد (۲۶). همچنین زمانی می توان اثرات تقویتی داروهایی چون کافئین (با محرومیت از خواب REM) بر حافظه را نشان داد که در زمانی مناسب (در پنجره خواب متناقض) از آنها استفاده نمود. تحقیق قبلی ما نشان داد که در دوره ۴-۱ ساعت پس از یادگیری یک جلسه ۱۰۰ تریالی احتراز فعال دو طرفه Shuttle box، میزان خواب REM افزایش می یابد و اعمال محرومیت در این دوره موجب اختلال در به خاطر آوری می گردد (پنجره خواب متناقض) (۲۲). با توجه به مطالب فوق می توان اظهار داشت که انتخاب نوع آموزش (فعال دو طرفه) و زمان تزریق مناسب از مهمترین دلایل مشاهده اثرات کافئین و محرومیت از خواب REM بر حافظه در این تحقیق است و تفاوت پژوهش حاضر با پژوهش های قبل در این است که ما ابتدا پنجره خواب متناقض را در مورد آموزش یک جلسه ۱۰۰ تریالی احتراز فعال دو طرفه Shuttle box پیدا نموده و سپس به تزریق داروهای مورد نظر در حین پنجره خواب متناقض پرداخته ایم.

در ارتباط با مکانیسم اثر داروهای آدنوزینی نیز برخی محققین اثر این داروها را از طریق رسپتورهای آدنوزینی می دانند (۲۷، ۲۳، ۲۴، ۴، ۳) اما برخی بر خلاف نظر فوق معتقدند داروهای آدنوزینی (خصوصاً کافئین) با اثر بر آزاد سازی نوروترانسمیترهایی چون استیل کولین، دوپامین، سروتونین، نور آدرنالین و گابا اثرات خود را اعمال می کنند. بسیاری از محققین بر نقش استیل کولین در پردازش حافظه عقیده دارند و نشان داده اند که اسکوپولامین (آنتاگونیست استیل کولین) موجب ایجاد اختلال در حافظه می شود و داروهایی که موجب افزایش استیل کولین می شوند می توانند این اثر تخریبی را کاهش دهند که کاهش آزادسازی استیل کولین با اختلال در حافظه و بیماری آلزایمر همراه است (۲۸-۳۰). در این ارتباط Reidel (۱۷) بر این عقیده است که کافئین با اثر بر سیستم کولینرژیک، اثرات تقویتی خود را بر اعمال شناختی اعمال می کند. همچنین Costa و همکاران مشاهده نمودند که مصرف کافئین در بزرگسالان از تحلیل حافظه در اثر افزایش سن جلوگیری می کند (۳۱). Smith و همکاران و Legaut و همکاران مشاهده نمودند که تزریق اسکوپولامین در پنجره خواب متناقض موجب تخریب حافظه می گردد (۳۲-۳۴). اثر تخریبی محرومیت از خواب REM مشاهده شده در این پژوهش موافق با نتایج Silva و همکاران و Alvarenga و همکاران می باشد (۳۶، ۳۵).

نتایج پژوهش حاضر نشان می دهد که دو دوز مصرفی آدنوزین (۵۰ و ۷ mg/kg) در حین پنجره خواب متناقض تغییر معنی داری در حافظه ایجاد نمی کنند. تزریق اسکوپولامین (۵ mg/kg) در حین پنجره خواب متناقض موجب کاهش (بدون معنی) فیزوستیگمین موجب افزایش (بدون معنی) حافظه می شود. بررسی دقیق تر نتایج فوق نشان می دهد که اگر چه کافئین می تواند (احتمالاً) اثرات خود را از طریق نورون های کولینرژیک اعمال کند، اما این

روش تنها راه اثر دارو نمی باشد و به احتمال زیاد این دارو با اثرات جامع خود بر CNS، سیستم های دیگر موثر بر حافظه را نیز فعال نموده و باعث بروز اثرات تقویتی بر حافظه می شود. همچنین با توجه به اثر توام محرومیت و کافئین بر حافظه می توان چنین اظهار نمود که در حین محرومیت با اینکه حیوان نمی خوابد ولی کافئین با اثر بر نورون هایی که در حین پنجره خواب متناقض که در حالت طبیعی عمل می کنند، موجب پردازش حافظه و در نتیجه طبیعی شدن به خاطر آوری در یک هفته بعد می شود. پس می توان با مصرف کافئین پس از یادگیری به تثبیت بهتر حافظه کمک نمود.

نتیجه گیری:

تزریق کافئین در حین پنجره خواب متناقض

می تواند، باعث بهبود حافظه گردد و اثر تقویتی کافئین می تواند اثرات محرومیت از خواب REM را بپوشاند. اثرات کافئین بر CNS جامع بوده و احتمالاً از طریق نورون هایی با طبیعت نوروشیمیایی متنوع اعمال می گردد. پیشنهاد می گردد اثر تزریق داروهای سیستم های دوپامینرژیک، گابارژیک و آدرنرژیک و برهم کنش سیستم های کولینرژیک، آدنوزینی، گابارژیک، دوپامینرژیک و آدرنرژیک در حین پنجره های خواب متناقض بررسی شود.

تشکر و قدردانی:

از مسئولین محترم دانشکده علوم دانشگاه شهید بهشتی تهران که در تأمین منابع مالی مورد نیاز انجام این پایان نامه دانشجویی مساعدت کافی را داشته اند، تقدیر و تشکر می گردد.

منابع:

1. Molinengo L, Scordo Z, Pastorello B. Action of caffeine, LP1A and their combination on memory retention in the rat. Life Sci. 1994; 54: 1247-50.
2. Von Lubitz DK, Paul IA, Bartus RT, Jacobson KA. Effects of chronic administration of adenosine A1 receptor agonist and antagonist on spatial learning and memory. Eur J Pharmacol. 1993 Nov; 249(3): 271-80.
3. Zarrindast RM, Shafeghi B. Effect of adenosine receptor antagonist on acquisition of passive avoidance learning. Eur J Pharmacol. 1994; 256: 233-9.
4. Martin GE, Rossi DJ, Jarvis MF. Adenosine agonists reduce conditioned avoidance responding in the rat. Pharmacol Biochem Behav. 1993 Aug; 45(4): 951-8.
5. Joel HB, Susheel KK, Craig H. Stimulation of A1 adenosine receptors mimics the electroencephalographic effects of sleep deprivation. Brain Res. 1995 Sep; 692(1): 79-85.
6. Martí-Nicolovius M, Portell-Cortes I, Morgado-Bernal I. Improvement of shuttle-box avoidance following post-training treatment in paradoxical sleep deprivation platforms in rats. Physiol Behav. 1988; 43(1): 94-8.
7. Mendelson WB, Kuruville A, Watlington T, Goehl K, Paul SM, Skolnick P. Quiet waking state induced by EHNA parallels inhibition of adenosine deaminase in mice and rats. 22nd ed. Sleep Res. 1982; 16(20): 60.
8. Radulovacki M, Virus RM, Djuricic-Nedelson M, Green RD. Hypnotic effect deoxyformycin in rats. Brain Res. 1983; 271: 92-395.
9. Radulovacki M, Virus RM, Djuricic-Nedelson M, Green RD. Adenosine analogs and sleep in rats. J Pharmacol Exp Ther. 1983; 228(2): 268-74.

10. Schiwerin B, Borbely AA, Tobler I. Effect of N-cyclopentyladenosine and caffeine on sleep regulation in the rat. *Eur J Pharmacol.* 1996 Apr; 300(3): 163-71.
11. Thakkar M, Mallick NB. Effect of rapid eye movement sleep deprivation on 5-nucleotides activity in the brain. *Neurosci Lett.* 1996 Mar; 206(2-3): 177-80.
12. Ticho RS, Radulovacki M. Role of adenosine in sleep and temperature regulation in the preoptic area of rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991 Sep; 40(1): 33-40.
13. Virus RM, Djuricic-Nedelson M, Radulovacki M. The effect of adenosine and deoxyformycin on sleep and wakefulness in rats. *Neuropharm.* 1983; 22(12A): 1401-9.
14. Yanik G, Glaum S, Radulovacki M. The dose response effect of caffeine on sleep in rats. *Brain Res.* 1987 Feb; 403(1): 177-80.
15. Cestari V, Castellano C. Caffeine and cocaine interaction on memory consolidation in mice. *Pharmacol Ther.* 1996 Dec; 331: 94-104.
16. Howell LL, Coffin VL, Spelman RD. Behavioral and physiological effect of xanthines in nonhuman primates. *Psychopharm (Berlin).* 1997; 129: 1-4.
17. Reidel W, Hogerström E, Lebox R, Varhay F, Vanprag H, Jolles J. Caffeine attenuates scopolamine-induced memory impairment in human. *Psychopharm.* 1995; 122: 158-68.
18. Smith A, Maben A, Brockman P. Effect of evening meals and caffeine on cognitive performance, mood and cardiovascular functioning. *Appetite.* 1994 Feb; 22(1): 57-65.
19. Fisher S, Guillet RN. Caffeine alters passive avoidance retention in rats in an age- and gender-related manner. *Brain Res Dev Brain.* 1997 Jan; 98(1): 145-9.
20. Molinengo L, Orsetti M, Pastorello B, Scordo I, Ghi P. Habituation of exploratory activity in rats: action of N6 phenylisopropyladenosine, caffeine and their combination. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1995 Nov; 19(7): 1189-200.
21. Molinengo L, Scordo Z, Pastorello B. Action of caffeine, LPIA and their combination on memory retention in the rat. *Life Sci.* 1994; 54(17): 1247-50.
22. Nabaee E, Motamedi F, Shariatzade MA, Nabaee M. [The effect of special periods of post-training REM sleep in memory formation in Rats. *J Arak Univ of Med Sci.* 2009; 47: 117-24.] Persian
23. Oscar P, Dall'Igna A, Paulo Fett A, Marcio W, Gomes A, Diogo O, et al. Caffeine and adenosine A2a receptor antagonists prevent β -amyloid -induced cognitive deficits in mice. *Exp Neuro.* 2007; 203: 241-5.
24. Pereira GS, Rossato JI, Freitas Sarkis J, Cammarota M, Carla Denise B, Izquierdo I. Activation of adenosine receptors in the posterior cingulate cortex impairs memory retrieval in the rat. *Neurobiol Learn Mem.* 2005 May; 83(3): 217-23.
25. Miriam E, Angelucci M. The effect of caffeine in animal models of learning and memory. *Eur J Pharmacol.* 1999 Jun; 373(2-3): 135-40.
26. Seligman MEP. On the generality of the laws of learning. *Psychol Rev.* 1970; 77(5): 406-48.
27. Rubaj A, Zgodzinski W, Sieklucka-Dziuba M. The influence of adenosine A3 receptor agonist: IB-MECA, on scopolamine- and MK-801-induced memory impairment. *Neurobiology of Learning and Memory.* 2007; 2: 137-43.
28. Janas MA, Cunningham CS, Duffy BK, Devan DB, Greig NH, Holloway HW, et al. The cholinesterase inhibitor, phenserine, improves Morris water maze performance of scopolamine-treated rats. *Life Sci.* 2005; 76(10): 1073-81.
29. Watanabe T, Yamagata N, Takasaki K, Sano K. Decreased acetylcholine release is correlated to memory impairment in the Tg2576 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Res.* 2009 Jan; 1249: 222-8.

30. Rutten K, Prickaerts J, Blokland A. Rolipram reverses scopolamine-induced and time-dependent memory deficits in object recognition by different mechanisms of action. *Neurobiol Learn Mem.* 2006 Mar; 85(2): 132.
31. Costa MS, Botton PH, Mioranza S, Souza DO, Porciuncula LO. Caffeine prevents age-associated recognition memory decline and changes brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor (TrkB) content in mice. *Neuroscience.* 2008 Jun; 153(4): 1071-8.
32. Legault G, Smith C, Beninger C, SB Scopolamine during the PSW impairs radial arm maze learning in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2004 Nov; 79: 715-21.
33. Smith C, Tenn C, Annett R. Some biochemical and behavioral aspect of the paradoxical sleep window. *Canadian Can J Psychol.* 1991 Jun; 45(2): 115-24.
34. Legault G, Carlyle T. Smith R, Beninger J. Post-training intra-striatal scopolamine or flupenthixol impairs radial maze learning in rats. *Behav Brain Res.* 2006 Mar; 170: 148-55.
35. Silva RH, Chehin AB, Kameda SR, Takatsu-Coleman AL, Abílio VC, Tufik S, et al. Effects of pre- or post-training paradoxical sleep deprivation on two animal models of learning and memory in mice. *Neurobiol Learn Memory.* 2004 Jun; 82: 90-8.
36. Tathiana A, Alvarenga Camilla L. Patti Monica L, Regina A, Silva H, Mariana B, et al. Paradoxical sleep deprivation impairs acquisition, consolidation, and retrieval of a discriminative avoidance task in rats. *Neurobiol Learn Memory.* 2008; 90: 624-32.

Cite this article as: Nabaei A, Motamedi F, Shariatzade SMA, Nabaee M.
[Effects of caffeine injection in paradoxical sleep window on memory in rat. J
Shahrekord Univ Med Sci. 2011 Apr, May; 13(1): 48-54.]Persian

Received: 29/Oct/2009

Revised: 13/Apr/2010 Accepted: 3/Feb/2011

Effects of caffeine injection in paradoxical sleep window on memory in rat

Nabaei A (MSc)*¹, Motamedi F (PhD)², Shariatzadeh SMA (PhD)³,
 Nabaei M (MSc)³

¹Physiology Dept., Shazand Education System, Shazand, Iran, ²Physiology Dept., Shahid Beheshti University (MC) Tehran, Iran, ³Biology Dept., Arak University, Arak, Iran.

Background and aim: Some investigators believe that the amount of REM sleep is increased after learning of some tasks, and learning processing and memory consolidation occur during some of these periods. These specific periods are called Paradoxical Sleep Windows (PSW). The neurochemical nature of PSW and its active neurotransmitter are unknown.

Methods: NMRI rats were trained in a two-way shuttle avoidance task (100 trials per one session) and memory retention was tested one week later. Those animals that reached to 70% learning criterion were divided into 8 groups. In drug section, the animals of each group were administrated saline, caffeine (25mg/kg), adenosine (7mg/kg), adenosine (50mg/kg), physostigmine (0.1mg/kg) or Scopolamine (5mg/kg i.p.), after learning. In drug-deprivation section, the first group was deprived from REM sleep for 1-4hr after learning with platform technique. Animals in second group were administrated caffeine (25mg/kg) in addition to REM sleep deprivation for 1-4 hr after learning.

Results: Injection of caffeine caused a significant increase in memory ($P<0.05$). Deprived animals showed a significant memory deficit ($P<0.05$) and caffeine attenuated memory impairment which was induced by paradoxical sleep deprivation. Other drugs had no significant effect on memory.

Conclusion: Caffeine can enhance memory and attenuate paradoxical sleep deprivation-induced memory impairment. Effects of caffeine on memory involve systems other than cholinergic and adenosine systems. Memory processing which occurs in PSW can not be attributed to one neurotransmitter system.

Keywords: Adenosine, Caffeine, Memory, Paradoxical Sleep windows, REM sleep deprivation, Rat.

*Corresponding author:
 Shazand Education System,
 Shazand, Arak, Iran.

Tel:

09183606705

E-mail:

E_nabaei@yahoo.com

Cite this article as: Nabaei A, Motamedi F, Shariatzadeh SMA, Nabaei M.
 [Effects of caffeine injection in paradoxical sleep window on memory in rat. J
 Shahrekord Univ Med Sci. 2011 13(1): 48-54.]Persian